



**BUKU LAPORAN AKHIR**

## **Th1 and Th2 Cytokine Profile in Women with Unexplained Infertility**

**Dr Nurul Khaiza Yahya  
Dr Nik Hazlina Nik Husin  
Dr Wan Zuraida Wan Ab. Hamid**

**Short Term Grant 304/PPSP/6131419**

**RUJUKAN**

22 JUL 2008

**TERIMA**

07 JUL 2008

PEJABAT DEKAN  
PELANTARAN PENYELIDIKAN KLINIK  
UNIVERSITI SAINS MALAYSIA  
KAMPUS AKAHATAN

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

**DITERIMA**

11 MAY 2008

Bagian Penyelidikan  
Pusat Pengajian Sains Perubatan



**BORANG LAPORAN AKHIR  
PROJEK PENYELIDIKAN USM  
JANGKA PENDEK**

# LAPORAN AKHIR PROJEK PENYELIDIKAN JANGKA PENDEK

## FINAL REPORT OF SHORT TERM RESEARCH PROJECT

Sila kemukakan laporan akhir ini melalui Jawatankuasa Penyelidikan di Pusat Pengajian dan Dekan/Pengarah/Ketua Jabatan kepada Pejabat Pelantar Penyelidikan

**1. Nama Ketua Penyelidik:**

*Name of Research Leader*

☐

Profesor Madya/  
Assoc. Prof.

☒

Dr. Nurul Khaiza  
Yahya

☐

Encik/Puan/Cik  
Mr/Mrs/Ms

**2. Pusat Tanggungjawab (PTJ):**

*School/Department*

Pusat Pengajian Sains Perubatan / Jabatan Immunologi

**3. Nama Penyelidik Bersama:**

*Name of Co-Researcher*

Dr Nik Hazlina Nik Husin

**4. Tajuk Projek:**

*Title of Project*

Th1 and Th2 Cytokine Profile in Women with Unexplained Infertility

**5. Ringkasan Penilaian/Summary of Assessment:**

Tidak  
Mencukupi  
Inadequate

Boleh  
Diterima  
Acceptable

Sangat Baik  
Very Good

1

2

3

4

5

**i) Pencapaian objektif projek:**

*Achievement of project objectives*

☐
☐
☐
☒
☐

**ii) Kualiti output:**

*Quality of outputs*

☐
☐
☐
☒
☐

**iii) Kualiti impak:**

*Quality of impacts*

☐
☐
☒
☐
☐

**iv) Pemindahan teknologi/potensi pengkomersialan:**

*Technology transfer/commercialization potential*

☒
☐
☐
☐
☐

Tidak berkaitan

**v) Kualiti dan usahasama :**

*Quality and intensity of collaboration*

☐
☐
☐
☒
☐

**vi) Penilaian kepentingan secara keseluruhan:**

*Overall assessment of benefits*

☐
☐
☐
☒
☐

6. **Abstrak Penyelidikan**

(Perlu disediakan di antara 100 - 200 perkataan di dalam Bahasa Malaysia dan juga Bahasa Inggeris. Abstrak ini akan dimuatkan dalam Laporan Tahunan Bahagian Penyelidikan & Inovasi sebagai satu cara untuk menyampaikan dapatan projek tuan/puan kepada pihak Universiti & masyarakat luar).

**Abstract of Research**

(An abstract of between 100 and 200 words must be prepared in Bahasa Malaysia and in English).

This abstract will be included in the Annual Report of the Research and Innovation Section at a later date as a means of presenting the project findings of the researcher/s to the University and the community at large)

Rujuk lampiran 1

7. **Sila sediakan laporan teknikal lengkap yang menerangkan keseluruhan projek ini.**

[Sila gunakan kertas berasingan]

*Applicant are required to prepare a Comprehensive Technical Report explaining the project.*

*(This report must be appended separately)*

Dilampirkan

**Senaraikan kata kunci yang mencerminkan penyelidikan anda:**

*List the key words that reflects your research:*

Bahasa Malaysia

Mandul  
Kemandulan tiada punca  
Sitokin  
Th1, Th2

Bahasa Inggeris

infertile  
unexplained infertility  
cytokine  
T helper 1, T helper 2

8. **Output dan Faedah Projek**

*Output and Benefits of Project*

(a) \* **Penerbitan Jurnal**

*Publication of Journals*

(Sila nyatakan jenis, tajuk, pengarang/editor, tahun terbitan dan di mana telah diterbit/diserahkan)

*(State type, title, author/editor, publication year and where it has been published/submitted)*

Penerbitan jurnal telah diterima oleh International Medical Journal (IMJ) pada 1 Mac 2008 dan akan dicetak dalam volume 16 no 1 March 2009.

Tajuk:

**Th1 and Th2 cytokine profile in a case of unexplained infertility in Kota Bharu, Kelantan**

- (b) **Faedah-faedah lain seperti perkembangan produk, pengkomersialan produk/pendaftaran paten atau impak kepada dasar dan masyarakat.**  
*State other benefits such as product development, product commercialisation/patent registration or impact on source and society.*

Penentuan paras sitokin ini dalam darah boleh digunakan untuk ujian kes infertiliti kerana ia merupakan salah satu "marker" (contoh: IFN $\gamma$ , IL-12) penting yang menyumbang kepada infertiliti. Hasil penemuan ini memungkinan rawatan imunoterapi kepada pesakit yang berkenaan di masa akan datang.

\* Sila berikan salinan/Kindly provide copies

- (c) **Latihan Sumber Manusia**  
*Training in Human Resources*

- i) **Pelajar Sarjana:**  
*Graduates Students*                      Dr WanZuraida Wan Ab. Hamid  
(Perincikan nama, ijazah dan status)  
(Provide names, degrees and status)


Pelajar Sarjana Patologi (Imunologi)

- ii) **Lain-lain:** \_\_\_\_\_  
*Others* \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

9. **Peralatan yang Telah Dibeli:**  
*Equipment that has been purchased*

Tiada

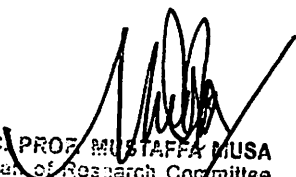
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

  
**Tandatangan Penyelidik**  
*Signature of Researcher*

25 / 4 / 08  
**Tarikh**  
*Date*

**Komen Jawatankuasa Penyelidikan Pusat Pengajian/Pusat**  
*Comments by the Research Committees of Schools/Centres*

penyelidikan telah diselesaikan  
Data telah diperbitkan  
pelajar di selia dan mendapat  
ijazah M. Med Health Spd  
diintez.

  
ASSOC. PROF. MUSTAFFA MUSA  
Chairman of Research Committee  
School of Medical Sciences  
Health Campus

TANDATANGAN PENCEBURI  
JAWATANKUASA PENYELIDIKAN  
PUSAT PENGAJIAN/PUSAT  
Signature of Chairman  
[Research Committee of School/Centre]

2/7/08

Tarikh  
Date

## ABSTRAK

### LATAR BELAKANG

Kemandulan tiada punca bermaksud kegagalan pasangan untuk hamil dimana tiada penyebab sebenar yang dapat di kesan. Insiden kejadian kemandulan tiada punca dianggarkan sebanyak 15% -17% di kalangan pasangan yang mandul. Faktor penyebab sebenar masih tidak diketahui. Namun begitu, profil sitokin seperti T helper 1 (Th 1) yang terdiri dari interferon gamma (IFN  $\gamma$ ) dan interleukin 12 (IL 12) mungkin memainkan peranan kepada salah satu faktor penyebab kemandulan tiada punca di kalangan wanita.

### OBJEKTIF

Kajian ini dilakukan untuk mengukur paras empat jenis sitokin yang berbeza [( Th 1 iaitu IFN  $\gamma$ , IL 12 dan T helper 2 (Th 2) iaitu interleukin 4 (IL 4) dan interleukin 13 (IL 13)] di kalangan subjek yang mandul tiada punca dan subur (tidak mandul) supaya peranan sitokin dapat ditentukan terutamanya di kalangan kemandulan tiada punca. Tujuan utama kajian ini adalah untuk mengetahui distribusi profil sitokin, perbezaan konsentration sitokin di antara kumpulan kemandulan tiada punca dan subur (tidak mandul), dan faktor-faktor lain seperti umur, indeks jisim badan, pekerjaan dan tahap pembelajaran yang boleh dikaitkan dengan kemandulan tiada punca.

### METODOLOGI

Kajian ini adalah kajian keratan lintang yang dijalankan diantara bulan Januari sehingga Disember 2005. Di dalam kajian ini, 50 subjek yang mandul tiada punca dipilih dari Hospital Universiti Sains Malaysia (HUSM) dan Hospital Raja Perempuan Zainab II (HRPZ II) manakala 50 subjek yang subur (tidak mandul) dipilih dari HUSM. Subjek yang memenuhi semua kriteria yang ditetapkan dan menandatangani borang kebenaran sahaja yang dipilih untuk memasuki kajian ini. Borang soal jawab diisi oleh subjek. Kemudian sampel darah akan diambil pada setiap subjek dan serum diasingkan di dalam bekas yang berasingan sebelum ujian Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) dijalankan keatas empat jenis sitokin tadi iaitu IL 12, IFN  $\gamma$ , IL 4, dan IL 13.

### KEPUTUSAN

Dari keputusan analisa univariat yang dilakukan, didapati subjek yang mandul tiada punca mempunyai konsentration median (julat interkuartil) IL 12 pada 7.6 (10.04), dan konsentration median (julat interkuartil) IFN  $\gamma$  pada 8.0 (16.61). Pada kedua-dua variabel, di dapati kelainan min (95% CI) adalah -14.44, -19.11 dan menunjukkan *P value* yang signifikan iaitu 0.003, 0.015. Oleh itu, konsentration min IL 12 dan IFN  $\gamma$  mempunyai perbezaan yang signifikan diantara kumpulan kemandulan tiada punca dan subur (tidak mandul). Selepas variabel di kawal, keputusan yang paling signifikan yang berkaitan dengan kemandulan adalah IL 12 (OR: 1.305; 95% CI: 1.119, 1.552;  $p = 0.001$ ) dan IFN  $\gamma$  (OR: 1.291; 95% CI: 1.057, 1.576;  $p = 0.012$ ). Manakala variabel lain seperti IL 4, IL 13, umur, indeks jisim badan, pekerjaan dan tahap pembelajaran didapati tidak signifikan.

### KESIMPULAN

Hasil kajian ini mendapati bahawa sesetengah interleukin boleh meningkatkan risiko kepada kemandulan tiada punca. Peningkatan serum IL 12 dan IFN  $\gamma$  (Th1) mungkin menjadi salah satu faktor penyebab kemandulan tiada punca kepada wanita. Sitokin ini seterusnya berperanan kearah imuniti sel-pengantara.

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Unexplained infertility, referring to the failure to conceive of a couple in whom no definite cause of infertility can be found despite a complete infertility evaluation. The incidence of unexplained infertility was reported to be approximately 15% - 17% among the infertile couples. The etiology is still remain unknown, however, cytokine profile of T helper 1 (Th 1) subsets such as interferon gamma (IFN  $\gamma$ ) and interleukin 12 (IL 12) might play a role in the cause of unexplained infertility.

### OBJECTIVES

This study was designed to measure the level of four different cytokines [( Th 1 consists of IFN  $\gamma$ , IL 12 and T helper 2 (Th 2) consists of interleukin 4 (IL 4), interleukin 13 (IL 13)] in unexplained infertile and fertile subjects in order to determine the role of these cytokines in unexplained infertility. Hence this study is aimed to determine the distribution of cytokine profile, the mean differences of cytokine concentration between unexplained infertile and fertile groups as well as the association of other factors such as age, body mass index (BMI), occupation and education level toward unexplained infertility.

### METHODOLOGY

A cross sectional study was done from January to December 2005. A Hundred respondents were enrolled, of whom 50 women had unexplained infertility and 50 women with normal fertility. In this study, women with unexplained infertility were chosen from Infertility Clinic, Hospital Universiti Sains Malaysia (HUSM) and Hospital Raja Perempuan Zainab II (HRPZ II) due to limited sample and fertile women were gathered from HUSM. All patients who fulfilled the inclusion and exclusion criteria and gave written consent were recruited for this study. Interviewer guided questionnaire was administered to gather patient's information. Blood was taken and serum was separated and aliquoted for the measurement of four cytokines, which are IL 12, IFN  $\gamma$ , IL 4 and IL 13 using the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) assay.

### RESULT

We found that in univariate analysis the median (interquartile range) concentration of IL 12 and IFN  $\gamma$  in unexplained infertility were 7.6 (10.04), and 8.0 (16.61) respectively. In addition, the mean differences (95% CI) of IL 12 and IFN  $\gamma$  were -14.44, and -19.11 with *P value* of 0.003, and 0.015. Therefore, the mean concentration of IL 12 and IFN  $\gamma$  was significantly different between unexplained infertile and fertile groups. After controlling the variables in multiple logistic regression, the significant factors associated with unexplained infertility were IL 12 (OR: 1.305 ; 95% CI: 1.119, 1.522; *p* = 0.001) and IFN  $\gamma$  (OR: 1.291; 95% CI: 1.057, 1.576; *p* = 0.012). On the other hand, other variables such as IL 4, IL 13, age, BMI, occupation and education level were found to have no significant association with unexplained infertility.

### CONCLUSION

This study showed that certain interleukins can play a role in infertility. Increase serum level of IL 12 and IFN  $\gamma$  might be one of an underlying factor contributing to the infertility by means of skewing towards Th1 which is responsible for cellular mediated immunity.